

1939
ANNÉE 1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

N°

1344

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Robert WARMÉ

Né le 12 septembre 1914, à Avallon (Yonne)
Externe des Hôpitaux de Paris

Etude des Réactions humorales
dans
l'Aspergillose pulmonaire

Président : M. MONDOR, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Robert WARMÉ

Né le 12 septembre 1914, à Avallon (Yonne)
Externe des Hôpitaux de Paris

Etude des Réactions humorales
dans
l'Aspergillose pulmonaire

Président : M. MONDOR, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

LE DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSUS.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIÈRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.).. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALIER... Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD.... Parasitologie.
 GASTINEL.... Bactériologie.
 DE GAUDART d'ALLAINES.. Pathologie chirurgicale.
 GAYET... Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON..... Hygiène,

MM.

LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAROCHE (G.). Pathologie médicale.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF.... Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI Neurologie et Psychiâtrie.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIÈVRE. Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHT..... Physiologie.
 SÈNÈQUE.... Pathologie chirurgicale.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHAWRTZ..... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER.....	}
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SÉZARY			

MM.	
ÉCALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Modeste témoignage de ma profonde
tendresse et de ma très vive reconnaissance
pour les sacrifices qu'ils se sont imposés.*

A MA FIANCÉE

A MA GRAND'MÈRE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

*Qui a bien voulu nous faire le très grand
honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage
de notre reconnaissance et de notre profond
respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR NICAUD

Qui nous a accueilli dans son service avec une bienveillance extrême, nous a fait bénéficier pendant un an de son précieux enseignement et nous a inspiré le sujet de ce travail.

Hommage de profonde et respectueuse reconnaissance.

A NOS MAÎTRES DES HÔPITAUX ET DE LA FACULTÉ

Stages :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT
MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMAND
MONSIEUR LE DOCTEUR CHABROL
MONSIEUR LE DOCTEUR BAUMGARTNER
MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR-VALLÉRY-
RADOT

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR DENIKER
MONSIEUR LE DOCTEUR NICAUD
MONSIEUR LE PROFESSEUR TZANCK
MONSIEUR LE DOCTEUR LALLEMANT
MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES

Etude des Réactions humorales dans l'Aspergillose pulmonaire

Nous nous sommes efforcés, dans ce travail, de dégager, à la lueur de deux observations cliniques, les modifications humorales qui se produisent au cours de l'Aspergillose pulmonaire. Devant une affection où les signes cliniques n'ont rien de caractéristique, il était important de s'orienter vers les méthodes de laboratoire.

Les réactions biologiques de l'Aspergillose pulmonaire ont été étudiées à l'hôpital Lariboisière dans le laboratoire du Dr Nicaud. Il fut pour nous un guide et un conseiller de tous les instants. Nous lui adressons les plus vifs remerciements.

EXISTENCE DES RÉACTIONS HUMORALES DANS LES MYCOSES

GÉNÉRALITÉS

L'aspergillose, comme les autres mycoses, provoque des modifications humorales très importantes. Celles-ci sont le témoin du retentissement sur l'organisme de la greffe du champignon pathogène et leur étude apporte la possibilité de leur recherche pour compléter le diagnostic de l'Aspergillose pulmonaire.

De nombreux travaux ont démontré les réactions humorales au cours des mycoses. Le sérum des sporotrichosiques, ainsi que l'ont démontré Widal et Abrami, contient une agglutinine spécifique vis-à-vis du *Sporotrichum Beurmanni*. Ainsi, par la recherche de cette réaction agglutinante, le séro-diagnostic est possible au cours de la Sporotrichose. Mais il existe d'autre part dans le sérum de ces malades une sensibilisatrice spécifique. Le sérum des sporotrichosiques fixe le complément en présence de cultures de sporotrichum. Cette fixation peut se faire également en présence de cultures d'actinomyces et de muguet. D'autre part, le sérum des sujets actinomycosiques

et des sujets porteurs de muguet co-agglutine et co-fixe le *Sporotrichum Beurmanni*.

On peut retrouver dans le sérum des actinomycoses une sensibilisatrice vis-à-vis de l'actinomyces et de l'endomyces. Il s'agit donc d'agglutinines et de sensibilisatrices de groupes.

De même, dans les blastomycoses expérimentales, Malvoz a vérifié l'existence d'une agglutinine et d'une sensibilisatrice.

Roger et Bory ont trouvé une sensibilisatrice dans les oosporoses pulmonaires et ont mis en évidence l'importance de la réaction de fixation dans la détermination du rôle pathogène des oospora.

Gougerot et Caraven, qui ont étudié l'hémisporose, ont mis en évidence l'existence d'une agglutinine vis-à-vis de l'*Hemispora stellata* et une réaction de fixation positive vis-à-vis des cultures d'hémospora, d'actinomyces et de *sporotrichum*.

D'ailleurs, la production des agglutinines et des sensibilisatrices n'est pas spéciale aux mycoses profondes ou parenchymateuses, mais peut se voir aussi bien dans les mycoses superficielles. La réaction de fixation est positive avec les différentes espèces parasites de la teigne tondante humaine : microsporon, trichophyton, endothrix ou ectothrix. Et c'est alors la réaction agglutinante la plus élevée qui indique la variété parasitaire en cause et même une mycose superficielle et strictement localisée comme le muguet de la bouche et du pharynx s'accompagne de réactions d'agglutination et de fixation.

Les affections mycosiques donnent des réactions spécifiques tout comme les affections bactériennes par injection de toxines ou de filtrats après broyage des cultures. On observera une réaction locale d'aspect inflammatoire au point d'inoculation, une réaction générale avec température, céphalée et courbatures, une réaction focale au niveau du foyer pulmonaire infecté. Et à la suite de Plato, qui a découvert ces réactions par l'injection d'un broyage des cultures en bouillon vieilli, Truffi a filtré la trichophytine comme la tuberculine sur bougie Chamberland, Bruno Bloch a étudié les réactions chez les Sporotrichosiques au moyen de la cuti-réaction, Pautrier et Lutembacher au moyen de la sous-cuti-réaction et Gougerot par l'intradermo-réaction.

Ainsi il existe dans de nombreuses mycoses des agglutinines, des sensibilisatrices, des précipitines et l'injection de toxines provoque des réactions spécifiques.

Nous avons étudié ainsi les réactions humorales dues à *Aspergillus fumigatus* chez une malade atteinte d'Aspergilliose pulmonaire.

L'étude des réactions humorales dans l'aspergilliose comprend la recherche :

- 1^o Des précipitines ;
- 2^o De la réaction de fixation ;
- 3^o Des réactions antigéniques aspergillaires.

I. — RECHERCHE DES PRÉCIPITINES

M. Roger avaitensemencé l'Oïdium albicans dans le sérum des animaux vaccinés contre ce parasite. Il avait constaté un gonflement et un épaississement de la cuticule des mycéliums et des spores. Leur ensemble forme des amas qui sont peu à peu précipités vers le fond du tube. Le sérum possède un pouvoir bactéricide qui empêche les parasites de vivre au delà de quatre ou cinq jours. La même expérience a été réalisée avec l'*Aspergillus fumigatus* par M. Nicaud. Le champignon avait été isolé de l'expectoration de notre malade. L'aspergillus, après avoir été cultivé dans le liquide de Raulin, fut ensuiteensemencé dans le sérum de notre malade. En quelques jours, le champignon proliféra à la surface du liquide avec son tapis velouté caractéristique. Nous avons égalementensemencé le même aspergillus sur le sérum d'un sujet normal témoin et de nouveau sur le liquide de Raulin. Les cultures ont présenté un aspect à peu près identique. Le feutrage mycélien était aussi abondant dans les trois milieux. De même les formes fructifères étaient aussi importantes et aussi vivaces. La cuticule des mycéliums et des spores n'avait subi aucune modification, et après plus de dix jours on ne constatait ni précipitation, ni agglutination. Le sérum de la malade atteinte d'Aspergillose ne possédait aucune action bactéricide et l'*Aspergillus fumigatus* avait conservé une vitalité aussi grande sur le sérum

de notre malade que sur le sérum normal témoin ou sur le liquide de Raulin.

D'ailleurs les résultats pour cette expérience sont concordants à ceux obtenus par MM. Widal et Abrami sur le *Sporotrichum Beurmanni*. Par conséquent, dans l'Aspergillose on ne saurait donc rechercher une précipito-réaction, ou une action bactéricide. Le séro-diagnostic macroscopique est donc impossible.

Recherches de la sporo-agglutination.

M. Nicaud a utilisé une émulsion dans le sérum physiologique d'une culture d'*Aspergillus fumigatus* à divers âges de son développement. L'*aspergillus* provenait, comme précédemment, de l'expectoration de la malade. On avait auparavant ensemencé soit sur liquide de Raulin, soit sur pomme de terre. L'émulsion de filaments et de spores est variable suivant l'âge de la culture. Dans les cultures jeunes, les filaments sont beaucoup plus nombreux que les spores et il faut broyer la culture pour dissocier les filaments, les fragmenter et obtenir ainsi une émulsion homogène. Si la culture est plus âgée, la richesse en spores est beaucoup plus importante et on aura une émulsion de spores presque pure pour pratiquer la sporo-agglutination. Sur le liquide de Raulin, on prélève au fil de platine la partie superficielle du tapis velouté qui flotte à la surface du liquide. Sur pomme de terre on peut balayer les spores sous un léger courant de

sérum physiologique et obtenir ainsi une émulsion de spores presque sans filaments.

Nous avons également employé la technique de MM. Widal et Abrami. La culture est filtrée sur un papier buvard préalablement mouillé. Ainsi les spores passent et les filaments mycéliens sont retenus sur le filtre. On a utilisé les dilutions de X, XX, XXX, L gouttes des émulsions préparées suivant les techniques précédentes pour une goutte de sérum de la malade. Après plusieurs heures il n'existait aucune agglutination démonstrative.

Lorsqu'on examinait au microscope ces dilutions préparées pour un séro-diagnostic, on constatait une sorte de halo entourant les spores et nous avons alors pensé qu'il existait une cuticule grasseuse isolante qui empêchait l'action des agglutinines. C'est alors que nous avons traité les spores par le mélange alcool-éther pour dissoudre la cupule grasseuse. Par cette technique le halo entourant les spores a bien disparu, mais le sérum de notre malade ne pouvait toujours pas agglutiner ces spores préparées et toutes les réactions sont encore restées négatives.

Ainsi il résulte de ces recherches sur l'Aspergillose pulmonaire que cette affection diffère par ses réactions humorales de la sporotrichose, car l'aspergillose, contrairement à la précédente, ne donne aucune agglutinine

II. — RECHERCHE DE LA RÉACTION DE FIXATION

Cette recherche a été faite dans le laboratoire de M. Legroux de l'Institut Pasteur avec le sérum de notre malade. Le résultat a également été négatif. Cependant certains auteurs, en particulier MM. Pasteur-Vallery-Radot et Paul Giroud, dans un cas de sporomycose des pelleteurs de grains, ont trouvé un résultat positif. Cette réaction de fixation semble donc donner des résultats variables.

III. — LES RÉACTIONS ANTIGÉNÉTIQUES ASPERGILLAIRES

M. Nicaud a expérimenté un certain nombre d'antigènes aspergillaires chez des sujets porteurs d'aspergillose pure ou associée et, d'autre part, chez des sujets témoins. D'après ces expériences, il existe des réactions antigénétiques propres aux sujets aspergillaires, réactions qui caractérisent la présence de l'aspergillus dans l'organisme.

C'est dans le laboratoire de M. Legroux de l'Institut Pasteur que M. Nicaud a préparé un certain nombre d'antigènes aspergillaires en partant de la même souche, isolée de l'expectoration de la malade.

1^{re} TECHNIQUE. — On ensemence 10 boîtes de Roux contenant 150 cc. de liquide de Raulin. Les boîtes restent à l'étuve à 30° pendant 48 heures. Le thalle est

alors coagulé par l'alcool, puis desséché et broyé. On fait macérer ensuite la poudre sèche ainsi obtenue dans une solution de chlorure de sodium à 8,5 p. 1000. Après 20 minutes à 75°, la solution est filtrée sur une bougie Chamberland. Le taux de la solution injectable était de 1 gr. pour 100 cc. C'est l'*antigène I*.

2^e TECHNIQUE. — Les Thalles de 5 boîtes de Roux sont chauffés une première fois à 60° pendant 1 heure dans 250 cm³ d'eau fluorurée (fluorure de sodium à 7,7 p. 1000), puis gardés quarante-huit heures à l'étuve à 40°. Les thalles sont broyés dans un mortier et la poudre ainsi obtenue est mélangée à l'eau fluorurée précédente chauffée à 75° pendant 20 minutes. On filtre ensuite. C'est l'*antigène II*.

3^e TECHNIQUE. — Les thalles de 5 boîtes de Roux sont broyés pendant 24 heures consécutives dans l'appareil à perles de verre ; 2 cc. du broyage sont dilués dans 10 cc. d'eau fluorurée à 7,7 p. 100. Cette suspension est mise en ampoules et chauffée à 60° pendant 30 minutes. C'est l'*antigène III*.

On a même utilisé, dans une variante de ce dernier procédé simplifié, l'eau de macération simple du lavage après avoir débarrassé la solution des corps mycéliens.

L'expérimentation a été faite sur quatre sujets : un sujet normal (1), un tuberculeux évolutif à lésion localisée en pleine poussée congestive (2), une tuberculose ancienne à lésions fibro-caséuses diffuses (3), une aspergillaire pure (4).

Les sujets (1) et (2) ont toujours donné des résultats négatifs avec tous les antigènes, et que ce soit par la cuti ou l'intra-dermo-réaction. Ces deux sujets pourront donc être considérés comme témoins.

Les deux derniers malades (3) et (4) ont donné des résultats positifs légers avec les antigènes I et II, mais beaucoup plus démonstratifs avec l'antigène III.

Les *cuti-réactions* faites avec ce dernier antigène ont donné une réaction légère dans la tuberculose fibro-caséeuse. La réaction fut beaucoup plus marquée chez l'aspergillaire pure. L'intra-dermo-réaction faite également avec l'antigène III a donné une réaction locale discrète chez la malade tuberculeuse, très intense chez la malade aspergillaire.

L'*intra-dermo-réaction* à l'antigène aspergillaire donne après quelques minutes une auréole congestive très intense autour du point de piquûre. Cet élément est congestif, prenant un aspect urticarien et s'accompagne de brûlure locale et de prurit. L'élément augmente peu à peu d'étendue et aboutit au bout de quelques jours à la formation d'un nodule très limité et assez induré. L'évolution dure environ une quinzaine de jours. Quelquefois la résolution peut être beaucoup plus lente et la réaction nodulaire disparaît au bout de plusieurs semaines et il persiste à son niveau une rétraction de la peau plus ou moins pigmentée.

Les différences de réaction qui existaient entre les deux malades bacillaires (2) et (3), les réactions positives régulières chez le malade (3) nous ont fait pen-

ser qu'il pouvait exister une association aspergillo-tuberculeuse. L'examen attentif des crachats a en effet permis de retrouver cette association. Après cultures sur liquide de Raulin et sur pomme de terre, on a pu identifier l'*Aspergillus fumigatus* associé au bacille de Koch. Ainsi l'intra-dermo-réaction avait permis de poser le diagnostic de mycose associée à une tuberculose.

Dans un but thérapeutique vaccinal, M. Nicaud a tenté ensuite de répéter les injections intra-dermiques chez la malade aspergillaire en continuant à employer l'antigène III qui avait donné chez elle les réactions les plus démonstratives.

Au cours de ces expériences il a constaté non seulement une réaction locale au point d'inoculation comme dans les essais précédents, mais encore une réaction focale sur le foyer aspergillaire qui était situé à la partie moyenne du poumon droit. Cette réaction s'est traduite par une légère élévation thermique, une douleur locale sous-scapulaire accompagnée de signes congestifs nouveaux au niveau du foyer, tandis que l'expectoration devenait plus abondante, et il se produisit une très légère hémoptysie. A une seconde tentative, malgré la diminution de la dose injectée, les phénomènes locaux se sont reproduits et la réaction focale a été même un peu plus marquée : l'intensité de la sensibilisation augmentant avec la répétition des doses antigénétiques.

Ainsi l'organisme chez les sujets porteurs d'aspergilliose pulmonaire est sensible aux antigènes spéci-

fiques, même s'il existe une tuberculose associée. Ce fut le cas du malade (3) où l'intra-dermo-réaction positive a permis de déceler une association aspergillo-tuberculeuse. La réaction focale observée après l'intra-dermo-réaction est comparable à celle produite par la tuberculine sur les foyers bacillaires.

Cependant la difficulté de préparer l'antigène rend malaisée la recherche courante de l'Aspergilliose. On a pensé que les toxines aspergillaires pouvaient diffuser dans le liquide de culture et on a essayé de simplifier la technique en faisant les intra-dermo-réactions avec le liquide de Raulin sur lequel s'était développé l'*Aspergillus* pendant 48 h. à 33° après l'avoir filtré sur une bougie Chamberland. Mais ce procédé n'a donné aucune réaction antitoxique démonstrative.

Des résultats identiques avaient été obtenus par MM. Pasteur-Vallery-Radot et Paul Giroud sur une affection curieuse frappant les ouvriers d'une petite malterie de l'Est et à laquelle leurs auteurs ont donné le nom de Sporomycose des pelleteurs de grains. Les ouvriers avaient une toux quinteuse, pénible, qui s'exacerbait de jour en jour. La toux persistait la nuit alors que les ouvriers étaient rentrés dans leur demeure. Elle s'accompagnait d'oppression et de constriction thoracique avec sensation de brûlures rétro-sternales, parfois elle était émétisante. A la toux s'ajoutait une expectoration très abondante, surtout accentuée le matin au réveil. Les crachats étaient mucopurulents. L'examen cytologique montrait qu'ils étaient constitués par un amas considérable de leu-

cocytes polynucléaires ; à côté on observait quelques éléments cellulaires bronchiques. La flore bactérienne était minime, mais on trouvait des spores en abondance. Ces spores n'étaient pas germées lorsque les frottis étaient faits avec des crachats venant d'être expectorés.

L'ensemencement des crachats montra l'*Aspergillus fumigatus* associé au *Mucor Mucedo*. L'*Aspergillus fumigatus* prédominait.

Les résultats des ensemencements furent toujours identiques, même lorsque les individus, du fait de leur maladie, vivaient depuis plusieurs jours déjà loin de l'usine. L'un d'eux, six semaines après avoir quitté son travail, conservait encore de l'*Aspergillus* dans les bronches, comme le révéla une culture faite avec l'exsudat bronchique prélevé à l'aide de la technique trachéo-bronchoscopique.

On observait peu de signes à l'auscultation : quelques râles sous-crépitaux fins à un sommet ou une base, avec submatité ou des râles de bronchite diffuse, parfois un peu d'obscurité respiratoire ; d'autres fois aucun symptôme anormal.

Dans un cas la température atteignit 39°.

Les malades étaient asthénisés, courbaturés, ils avaient des myalgies. L'appétit était diminué, langue saburrale, certains avaient des vomissements. L'amaigrissement était de plusieurs kilogrammes.

Même éloignés depuis plusieurs semaines de la malterie, ces malades continuaient à présenter les

mêmes manifestations. Cependant ces symptômes s'atténuaient peu à peu, puis disparaissaient.

Les premiers symptômes morbides coïncidaient avec l'apparition des moisissures sur les grains d'orge que l'on maltait.

La recherche des moisissures que l'on trouve le plus souvent à cette époque de l'année, pendant les différents temps du maltage, montre la présence de l'*Aspergillus fumigatus* et du *Mucor mucedo*, l'*Aspergillus* dominant de beaucoup par son abondance.

Ce sont les mêmes moisissures que l'on trouvait dans les expectorations.

Une série de recherches a été faite sur les organismes parasités pour étudier les réactions sérologiques et le pouvoir antigénétique.

Agglutinines. — Les auteurs ont utilisé un artifice pour la mise en suspension des spores d'*Aspergillus*. Les spores prélevées dans des cultures en liquide de Raulin étaient émulsionnées dans quelques gouttes d'alcool à 90° qui permettaient, dans la suite, le mouillage des spores. Ces spores restaient tout le temps nécessaire à une agglutination.

Avec deux sérums de malades infectés, il n'y a eu aucune agglutination, que ce soit avec l'*Aspergillus*, le *Mucor* ou le *Sporotrichum*.

Précipitines. — La recherche des précipitines a été faite ainsi ; le sérum avec l'extrait mycélien était mis à l'étuve à 37° pendant une demi-heure. La lecture était faite au bout de 1 à 3 heures. Trois sérums mis en

contact avec l'*Aspergillus* donnèrent une réaction nettement positive. Rien n'a été constaté avec l'extrait de *Mucor* ni avec les sérums témoins.

Réactions intra-dermiques avec les antigènes. —

MM. Pasteur-Vallery-Radot et Paul Giroud ont pu mettre en évidence l'infection de l'organisme par une injection intra-dermique faite avec des extraits d'*Aspergillus* et de *Mucor* isolés des crachats. Les premiers extraits ont été faits en partant de cultures de ces deux champignons, cultures mélangées à parties égales (extrait bivalent). Les cultures étaient pratiquées sur gélose Sabouraud. Pour la fabrication de l'extrait, ces auteurs ont utilisé la technique suivante : le thalle âgé de 6 jours était décollé puis broyé dans du sable de Fontainebleau. Après une macération de 24 heures dans l'eau physiologique, la totalité du liquide était centrifugée à 6.000 tours pendant 10 minutes puis filtrée sur bougie L3. L'inconvénient d'un tel extrait est la présence de peptones. Beaucoup de sujets normaux peuvent donc réagir spontanément à l'injection de cet extrait. Néanmoins les sujets témoins réagissaient beaucoup moins que deux sujets infectés. Ces deux sujets présentèrent une réaction très nette avec une rougeur légère persistant après 24 heures à l'extrait d'*Aspergillus* ; l'extrait de *Mucor* ne donna par contre aucune réaction. Le troisième malade, au contraire, ne présenta aucune réaction à l'extrait d'*Aspergillus*, mais il existait une réaction légère et persistante après 24 heures à l'injection de

l'extrait de Mucor. Les témoins n'ont eu aucune réaction ni à l'Aspergillus, ni au Mucor.

Les auteurs ont opposé la différence qui existe entre l'Aspergilliose et la Sporomycose. Dans la première, les symptômes sont dus à la prolifération des moisissures dans l'organisme, ainsi que le démontrent l'évolution clinique et les examens anatomopathologiques.

Dans la Sporomycose, les spores ne prolifèrent pas dans l'appareil respiratoire : c'est leur seule présence en nombre considérable et probablement aussi la résorption de substances toxiques qui provoquent les symptômes locaux et généraux, en même temps que les réactions humorales spécifiques.

M. Nicaud fait remarquer qu'il faut opposer la Sporomycose et l'Aspergilliose, car dans le premier cas les lésions sont superficielles, tandis que dans le second cas les lésions sont profondes et parenchymateuses. Dans l'Aspergilliose, les spores ne restent pas à la surface de l'organe, mais imprègnent l'intérieur du parenchyme pulmonaire, ainsi que l'ont prouvé des examens histo-pathologiques très démonstratifs qu'il a décrits dans cette observation.

OBSERVATION DE P. NICAUD

La malade, âgée de 53 ans, employée de banque, entre à l'hôpital Lariboisière, le 8 septembre 1926, pour une hémoptysie récente. Cette hémorragie a débuté très brusquement et a été de moyenne abondance (100 à 150 gr.) ; elle a persisté pendant quelques jours sous forme de crachats sanglants ou de légers filets dans les crachats et a été accompagnée d'une lassitude assez marquée, sans température, avec une douleur assez vive de la région scapulaire droite qui, d'ailleurs, a disparu le jour d'entrée. A l'entrée à l'hôpital, l'état général est bon, pas de température, pas d'amaigrissement. A l'examen : légère submatité à droite à la partie supérieure et moyenne du poumon avec vibrations légèrement augmentées. L'auscultation, en dehors d'une respiration un peu rude au sommet droit et d'un souffle hilaire léger surtout expiratoire, ne permet de déceler que quelques râles humides après la toux, assez confluent dans l'espace interscapulo-vertébral au-dessous du hile.

L'hémithorax gauche ne montre aucun signe net. L'expectoration presque nulle est constituée par

quelques crachats muco-purulents, non hémorragiques, peu abondants.

L'histoire de la maladie remonte à 1899. La malade avait alors 26 ans. A cette époque, sans aucun prodrome, est apparue une hémoptysie de 200 grammes environ de sang rouge, aéré, spumeux. L'état général est peu touché : cependant la malade alarmée se repose quelque temps et peut reprendre ses occupations après une courte interruption. 14 ans plus tard (la malade avait donc 40 ans) apparaît une nouvelle hémoptysie, moins abondante que la première, sans aucune atteinte nouvelle de l'état général, sans température. Une troisième hémorragie survient deux ans plus tard en 1914. Après cette nouvelle hémorragie la malade reste au repos 18 mois dans les Alpes. Après une nouvelle période de silence, les hémorragies se reproduisent de façon intermittente en septembre 1919, en novembre et en décembre 1925. Enfin, la dernière hémorragie est celle du mois d'août 1926. Ainsi, depuis l'âge de 26 ans, 7 hémorragies ont été observées, séparées par des intervalles de santé parfaite de 14 ans, 5 ans, 6 ans et enfin 6 mois.

La poussée évolutive qui accompagnait les hémoptysies se manifestait seulement par l'existence d'un foyer congestif à la partie supérieure et moyenne du poumon droit, et, dans l'intervalle des hémoptysies, l'auscultation ne relevait aucun signe évolutif.

La radioscopie n'a pas donné d'image nette. La radiographie après lipiodol seulement a permis de retrouver, dans une importante portion du poumon

droit, de nombreuses dilatations bronchiques de très petit volume. Ces dilatations bronchiques disséminées répondent aux lésions anatomiques dues à l'épanouissement du parasite dans la lumière de l'arbre bronchique, endroit riche en oxygène dont le parasite a besoin.

Depuis cette publication, nous avons eu l'occasion de revoir cette malade. Son état est de plus en plus satisfaisant : elle ne présente pas au point de vue clinique de signes intéressants. Elle a suivi différents traitements ; le lipiodol injecté lors de l'examen radiologique à la malade semble l'avoir remarquablement améliorée.

La malade n'a pas eu d'hémoptysie depuis.

Cette observation nous montre une aspergillose pure évoluant depuis 26 ans qui a débuté par une hémoptysie brusque et abondante. Et depuis, la seule manifestation était des hémoptysies dans des intervalles plus ou moins longs. C'est seulement pendant ces poussées évolutives qu'on a pu trouver un foyer congestif à la partie supérieure et moyenne du poumon droit. La radiographie après lipiodol seulement a permis de constater des dilatations caractéristiques de bronchioles. Microscopiquement on a pu identifier l'*Aspergillus fumigatus* et la culture a donné des colonies caractéristiques. Il s'agit d'une aspergillose pulmonaire primitive à type pseudo-tuberculeux sans accidents bronchiques.

CONCLUSIONS

1° Au cours de l'Aspergillose pulmonaire, il n'existe dans le sérum des malades ni précipitine, ni agglutinine. Le séro-diagnostic ne saurait donc être utilisé.

2° Il n'existe pas d'agglutinines agissant sur les spores et la sporoagglutination reste négative, même si on a eu soin de dissoudre la cuticule grasseuse des spores par le mélange alcool-éther.

3° La réaction de fixation nous a donné des résultats négatifs, mais certains auteurs ont eu deux résultats positifs.

4° Parmi les trois antigènes préparés, le III s'est montré le plus actif. La cuti-réaction a donné des résultats beaucoup moins démonstratifs que l'intra-dermo-réaction qui semble être la méthode de choix.

5° Les injections d'antigènes se traduisent par des réactions, locales, générales et focales. Les réactions augmentent avec la répétition des doses.

6° Les réactions antigénétiques sont positives toutes les fois que l'*Aspergillus* imprègne l'organisme. Mais

cependant les réactions paraissent plus violentes dans les cas où la prolifération et la dissémination du parasite a provoqué dans le parenchyme pulmonaire des lésions profondes et évolutives.

7° Ainsi les réactions de l'organisme sensibilisé aux antigènes aspergillaires peuvent être rapprochées des réactions sur les foyers bacillaires qu'on observe chez les tuberculeux après injection de tuberculine.

8° Les réactions antigénétiques peuvent être considérées comme une méthode fort utile pour établir le diagnostic de l'Apergillose pulmonaire, même si elle est associée à la tuberculose.

Vu : le Président de la thèse,
M. MONDOR.

Vu : le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- WEICHSELBAUM. — Eine Beobachtung von Pneumomycosis aspergillina. *Wiener med. Wochensch.*, 1879, n° 49, p. 1289.
- DUSCH et PAGENSTECHER. — Fall von pneumomycosis (aspergillus pulmonum hominum). *Virchow's Archiv.*, t. XI, 1857, p. 561.
- KOHN. — Ein Fall von Pneumomycosis aspergillina. *Deutsche med Wochensch.*, 1893, n° 50, p. 1332.
- BOYCE (Robert). — Remarques sur un cas de pneumomycose aspergillaire. *The Journal of Pathol. and Bacteriology*. Londres, oct. 1892, p. 165.
- SAXER. — Pneumomycosis aspergillina. Iéna, 1900.
- PODAK (Max). — Zür Kenntniss der aspergillus mykosen in menschlichen respirations apparat. *Wirchow's Archiv.*, 1895, t. CXXXIX, p. 260.
- LICHTEIM. — Über Pathogene Schimmelpilze Die aspergillus mykosen. *Berliner Klin. Wochenschr.*, 1882, p. 129-147.
- FRIEDREICH. — Fall von Pneumomycosis aspergillina. *Virchow's Archiv.*, t. X, 1856, p. 510.
- POTAIN. — Un cas de tuberculose aspergillaire. *Union Méd.*, 1891, p. 449.
- GAUCHER et SERGENT. — Un cas de pseudo tuberculose aspergillaire simple chez un gaveur de pigeons. *Soc. Méd. des Hôp.*, 6 juillet 1894.

- WHEATON. — Case primilary of tubercule in wich a fungus aspergillus greewin the bronches and lung. *Transact of the pathol. Society of London*, 1890, t. XLI.
- DIEULAFOY, CHANTEMESSE et WIDAL. — Une pseudo tuberculose mycosique. Congrès de Berlin 1890, *Gazette des Hôpitaux*, 1890, p. 821.
- RENON. — Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudo tuberculose aspergillaire. Thèse de Paris, 1893.
- LUCET. — Experimental and clinical study of the Aspergillus fumigatus. *Ann. Comp. Path. London*, 1897.
- OBICI. — Uber die pathogenen Eigenschaften des Aspergillus fumigatus. *Beitr. Z. path. Anat. u. z. allg. Path.* Jena, 1898.
- BESTA. — Nuove recerche sopra il tossico dell 'Aspergillus fumigatus. *Riv. pellagro. ital*, Udine, 1905.
- BODIN et GAUTIER. — Note sur une toxine produite par l'Aspergillus fumigatus. *Ann. de l'Inst. Pasteur*. Paris, 1906, XX, 209-224.
- BACCARANI. — Aspergillosi polmonare acuta primitiva. *Gazz. d'Osp. Milano*, 1906, XXVII, 529-532.
- SION et ALEXANDRESCU. — Sur la toxicité d'un type d'Aspergillus fumigatus isolé du maïs avarié, note préliminaire. *Comptes rendus Soc. de Biol.* Paris, 1908.
- BAINIER et SARTORY (A). — Etude d'un Aspergillus pathogène : Aspergillus fumigatoïdes. *Compt. rend. Soc. de Biologie.* Paris, 1909.
- ROLLESTON et LATHAM. — Pulmonary aspergillosis. *In Syst. Med.* (Albrett et Rolleston). London, 1909, 440-447.
- BODIN et LENORMAND. — Recherches sur les poisons produits par l'Aspergillus fumigatus. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1912, XXVI, 371-380.
- TRIVINO (Garcia). — La aspergillosis pulmonar. *Rev. Ibero-Am. de cien. med. Madrid*, 1912.

- HOLDEN. — A case of primary pulmonary aspergillosis. *New-York M. J.*, 1915.
- VERDES (Montenegro). — Un caso de aspergillosis pulmonar. *Siglo med. Madrid*, 1916, 386.
- GALDI. — Pneumomicosi aspergillina. *Riforma med. Napoli*, 1921.
- CHIURCO. — Sopra un caso di micosi polmonare da *Aspergillus fumigatus*. *Pathologica*, Genova, 1924, XVI, 510-512.
- SARTORY. — Etude d'un *Aspergillus* du groupe *fumigatus*. *Aspergillus fumigatus* var. *minimus*. *Bull. Acad. de med. Par.*, 1919.
- SCHOPPLER. — Pneumomycosis aspergillina *Leporis cuniculi*. *L. Centralbl. f. Bakteriöl.*, 1 Abt, Jena, 1918-1919.
- SARTORY et BAILLY. — Action de quelques sels de terres rares sur les cultures d'*Aspergillus fumigatus*. *Fr. Compt. rend. Soc. de biol. Par.*, 1921.
- TRAMONTANO. — Le lesioni provocate nel peritoneo e nel parenchima pulmonare con la inoculazione sperimentale di un *aspergillus fumigatus* partogeno per l'uomo. *Gazz. internaz. di med. Napoli*, 1921.
- CARTRILLON et BORSANI. — Micosis aspergilor. *Semana med.*, Buenos-aires, 1925.
- LAPEZ. — Aspergillosis primitiva de las primeras vias respiratorias. *Cron. med. Lima*, 1924.
- RANDALL. — Aspergillosis. *Vet. Bull. Wash*, 1925.
- CORPACI. — Reazioni immunitarie nelle aspergillosi. *Boll. d. Ist. sieroterap. milanese*, 1925.
- OTTENSOOSER. — Aspergilluseiweiss als Antigen. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap. Jena*, 1925.
- SARTORY (A), SARTORY (R.) et MEYER. — Etude de l'action du radium sur l'*Aspergillus fumigatus* Fresenius en culture sur milieux dissociés et non dissociés. *Comp. rend. Acad. d. sc. Paris*, 1926.

- MACAIGNE et NICAUD. — Aspergilliose primitive du Poumon avec artérite pulmonaire oblitérante. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 5 février 1926.
- L'Aspergilliose pulmonaire primitive. *Presse médicale*, n° 26, 31 mars 1926.
- NICAUD (P.). — Les Mycoses pulmonaires. *La Presse médicale*, n° 97, 4 décembre 1926.
- FRANKE (H.). — Über ienige Fälle von Pseudo-tuberculosis aspergillina. *Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Berlin*, 1926.
- LAPHAM (M. E.). — Aspergillosis of lungs and its association with tuberculosis. *M. Woman's J.*, 34, 10-13 janv. 1927.
- SARTORY (R), MEYER (F) et SARTORY (A). — Au sujet de la virulence de l'*Aspergillus fumigatus* Fresenius. *Bull. Acad. de méd. de Paris*, 97, 187-190, 8 fév. 1927.
- VAUDREMER, PUTHOMME et PAULIN. — Nouvelles recherches sur le développement du bacille tuberculeux, applications thérapeutiques. *Gaz. d. hôp.*, 100, 189-192, 9 février 1927.
- MACAIGNE et NICAUD. — Recherches sur la sporoagglutination dans l'*Aspergillus* pulmonaire. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 19 février 1927.
- Recherches sur les réactions antigéniques dans l'Aspergilliose. Intradermo-réaction et réaction antigénique focale. *C. R. de la Société de biologie*, 19 février 1927.
- Les lésions de l'Aspergilliose pulmonaire humaine. *Les Annales d'Anat. Path.*, 3 mars 1927.
- NICAUD (P.). — L'Aspergilliose pulmonaire. *Archives médico-chirurgicales de l'appareil respiratoire*, 1927, n° 3.
- MACAIGNE et NICAUD. — Aspergilliose pulmonaire cliniquement primitive. Recherches expérimentales. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 8 juillet 1927.

- Les réactions humérales dans l'Aspergillose pulmonaire. Recherches sur la sporo-agglutination, sur la réaction de fixation et sur les réactions antigéniques aspergillaires. Intradermo-réaction et réaction antigénique focale. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 8 juillet 1927.
- SICA (E.). — Bronco-pneumomycosis aspergillina. *Reforma med.*, 43, 896, 19 sept. 1927.
- CASTELLANI. — Notes on certain bronchomycoses with may simulate pulmonary tuberculosis. *American Review. Tub.*, t. XVI, nov. 1927, p. 541-74.
- NICAUD (P.). — Les Mycoses pulmonaires. *Presse thermique et climatique*, déc. 1927.
- Les réactions humérales dans l'Aspergillose pulmonaire. *Presse médicale*, 7 décembre 1927, n° 98.
- PASTEUR VALLERY-RADOT et GIROUD (Paul). — Sporomycose des pelleteurs de grains. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 30 novembre 1928.
- MARTINS. — Aspergillozes pulmonaires et *Aspergillus fumigatus*. *Comptes rendus Soc. de Biol.*, 99, 953-955, septembre 1928.
- HANSEN. — *Aspergillus asthma*. *Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. inn. Med. Kong.*, 40, pp. 204-206, 1928.
- WAHL (E. F.) and ERICKSON (M. J.). — Primary pulmonary aspergillosis. *J. M. A. Georgia*, 17, 341-349, Aug. 1928.
- BRANDEN (Van den) et MOREELS (W.). — *Aspergillus bronchomycosis in negro*. *Ann. Soc. Belge de Méd. trop.*, 7, 95-97, nov. 1927.
- WEIL et CHEVALLIER. — L'extension des Aspergillozes internes. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 51, 1359, oct. 1927.
- FAYED. — Case of aspergillosis of lungs cured by iodine. *Polska. gaz. lek.*, 7, 65-67, 22 janv. 1928.

- SARTORY (A.), SARTORY (R.) et MEYER. — Contribution à l'étude biologique de l'*Aspergillus fumigatus* Fresenius issu de couches sexuées et asexuées. *Comptes rendus Soc. de Biol.*, 98, 215-221, 27 janv. 1928.
- LARA (N. A.). — Algunos casos de aspergillosis observados en la peninsula de Yucatan. *Rev. med. de Yucatan*, 15, 41-48, etc. 1928.
- CIAMPI (N.). — Sopra un caso di otomici da *Aspergillus fumigatus*. *Valvata*, 4, 601-603, déc. 1928.
- BERNHAEUER. — Importance of acid substratum for characterization and culture of types of *Aspergillus*. *Biochem. Ztschr.*, 205, 240-244, 1929.
- NICAUD (P.). — Etude des réactions humorales dans l'Aspergillose. *Paris médical*, n° 22, p. 531-534, 1^{er} juin 1929.
- BARCAGLIA (A.). — Sulla produzione di anticorpi verso i lipoidi di « *Aspergillus fumigatus* ». *Boll. d. Ist. sieroterap. milanese*, 8, 115-128, Feb. 1929.
- SAN FILIPPO (E.). — Aspergillosi polmonare primaria. *Morgagni*, 71, 1321-1329, 23 June 1929.
- BENDIKEN and PLUM (N.). — Schimmelpilze (*Aspergillus fumigatus* und *Asidia ramosa*) als Abortusursache beim Rinde. *Acta path. et microbiol. Scandinav.*, 6, 252-322, 1929.
- MARTINS (C.). — Etudes expérimentales sur l'*Aspergillus fumigatus*. *Comptes rendus Soc. de Biol.*, 100, 525, 22 février 1929.
- BERGMANN and HENSCHEN. — Zur Kasuistik der Lungenaspergillose. *Beitr. z. Klin. d. Tuberk.*, 73, 467-484, 1930.
- BLOCHWITZ (A.). — Die Farbstoffe bei Aspergillaceen und Mucorineen. *Vorläufige Mitteilung Zentralbl. f. Bakteriol.*, 80, 201, 20 Feb. 1930.
- SCHNEIDER. — Primary aspergillosis of lungs. *Am. Rev. Tuberc.*, 22, 267-270, sept. 1930.

BERNTON (H. S.). — Asthma due to mold. *Aspergillus fumigatus*. *J. A. M. A.*, 95, 189-191, 19 July 1930.

SARTORY (A.), SARTORY (R.) and MEYER. — Etude botanique et biologique d'un nouvel *Aspergillus*. *Comptes rendus Soc. de Biol.*, 106, 210-212, 30 janv. 1931.

GOUZARTCHICK-GLARNER (M^{me}). — Etude biologique d'une souche d'*Aspergillus fumigatus* isolée des crachats d'un malade. *Comptes rendus Soc. de Biol.*, 108, 374-376, 23 oct. 1931.

SEGA (A.). — Contributo allo studio dei rapporti tra aspergilloso e tubercolosi. Ricerche sperimentali intorno all'azione dell'*Aspergillus fumigatus* e dei filtrati di esso sul bacillo tubercolare in vitro e dei filtrati di A. F. sulla evoluzione ed il quadro anatomico patologico dell'infezione tubercolare sperimentale delle cavie. *Arch. di pat. e clin. med.*, 11, 205-218, novembre 1931.

PEUTZ (J. L. A.). — Primary pulmonary aspergillosis. *Nederl. tijdschr. v. geneesk.*, 76, 446-451, 30 janv. 1932.

VOSKRESENSKIY (F. N.). — Casi of pulmonary aspergillosis (mycotic bronchopneumonia). *Sovet. Klin.*, 16, 246-250, 1931.

BUSSOLA (E.). — Ricerche batteriologiche, culturali e sperimentali sulla cheratomicosi aspergillina. *Rassigna ital. d'o. Mal.*, 2, 432-446, May-June 1933.

MUSQUIN. — Les *Aspergillus* pathogènes. *Arch. méd. belges* (Bull. internat.), 86, 434-439, Aug. 1933.

CARBONE (D.) et CANONICI (O.). — Contribution à la technique de l'agglutination des spores des « *Aspergillus* ». *Soc. internaz. di microbiol. Boll. d. sez. ital.*, 5, 20-21, janv. 1933.

KAMPMEIER and BLACK. — Pulmonary aspergillosis in-

- association with bronchial carcinoma. *Am. Rev. Tuberc.*, 30, 315-319, sept. 1934.
- SMITH (W. R.). — Aspergillosis. *J. Tennessee M. A.*, 27, 407-408, oct. 1934.
- TRIVINO (Garcia), CAMBRONERO and ESTEBAN. — Las micosis pulmonares : un caso interesante de aspergilosis pulmonar. *Siglo med.*, 95, 30-33, 12 janv. 1935.
- MORALES OTERO and KOPPISCH. — La aspergillosis en el pollito. Estudio preliminar, Octav. reunión Soc. argent. de pat. reg. d. norte, prim. mit., pp. 143-159, 1934.
- KITABATAKE and LIU. — Case of pneumomycosis aspergillina. *J. Orient. Med.* (Abstr. Sect.), 22, 43, March 1935.
- SANCHEZ FREIJO (C.). — La aspergillosis pulmonar primitiva (un caso de forma aguda). *Siglo med.*, 95, 222-227, 23 Feb. 1935.
- BUFFLING (Edwards J. C.). — Case of pulmonary carcinomatosis with aspergillosis. *New England J. Med.*, 213, 15-18, 4 July 1935.
- PONCE (Oliveira). — Forma broncho-pneumonica da aspergillose pulmonar pura et primitiva. *Rev. brasil. de med. e pharm.*, 11, 72-75, 1935.
- WRIGHT (J. C.). — Pulmonary aspergillosis. Report of case. *U. S. Nav. M. Bull.*, 34, 246-249, April 1936.
- KINDBERG (Léon), PARAT et NETTER. — Mycose pulmonaire à forme de tumeur primitive. *Bull. et Mém. Soc. med. d. Hôp. de Paris*, 52, 167-173, 10 févr. 1936.
- NAVARRO BLASCO (A.). — Sobre aspergilosis pulmonar. *Clin. y lab.*, 29, 81-86, Aug. 1936.
- KINDBERG (Léon), PARAT et NETTER. — Tumeur mycosique du poumon (aspergillose pulmonaire primi-

- tive pseudo-cancéreuse). *Presse méd.*, 44, 1834-1837, 14 nov. 1936.
- WAHL (E. F.). — Pneumomycosis. *Tr. Am. Therap. Soc.*, 36, 35-38, 1936.
- MOOLTEN (S. E.). — Case of primary broncho-pulmonary aspergillosis. *J. Mt Sinai Hosp.*, 5, 29-35, May-June 1938.
- MONOD (R.). — Utilité de la thoratocomie exploratrice en plèvre libre. *Rev. Méd. franç.*, 19, 269-271, avril 1938.
- HAY (H. R.). — Arsenical wallpaper poisonings or aspergillosis. *J. Trop. Med.*, 42, 126-131, 1 May 1939.
- HENRICI (A. T.). — Endotoxin from *Aspergillus fumigatus* *J. Immunol.*, 36, 319-338, April 1939.
- STOLOW (A. J.). — Primipary broncho-pulmonary aspergillosis. *J. M. Soc. New-Jersey*, 36, 484-485, Aug. 1939.
- OHBA (K.). — Autopsy-case of pneumomycosis aspergillina. *Tr. Soc. path. jap.*, 29, 86-89, 1939.
- BASSI (Albino). — Due casi di aspergillosi polmonare ed alcune considerazioni sociali sulle micosi. *Sett. med.*, 27, 381-393, 30 March 1939.
- BOE, HARTMANN and THJOTTA. — Serological study of *Aspergillus fumigatus*. *Acta path. et microbiol. Scandinav.*, 16, 178-186, 1939.

